

Ernest Tournear 7 Rue Le goff

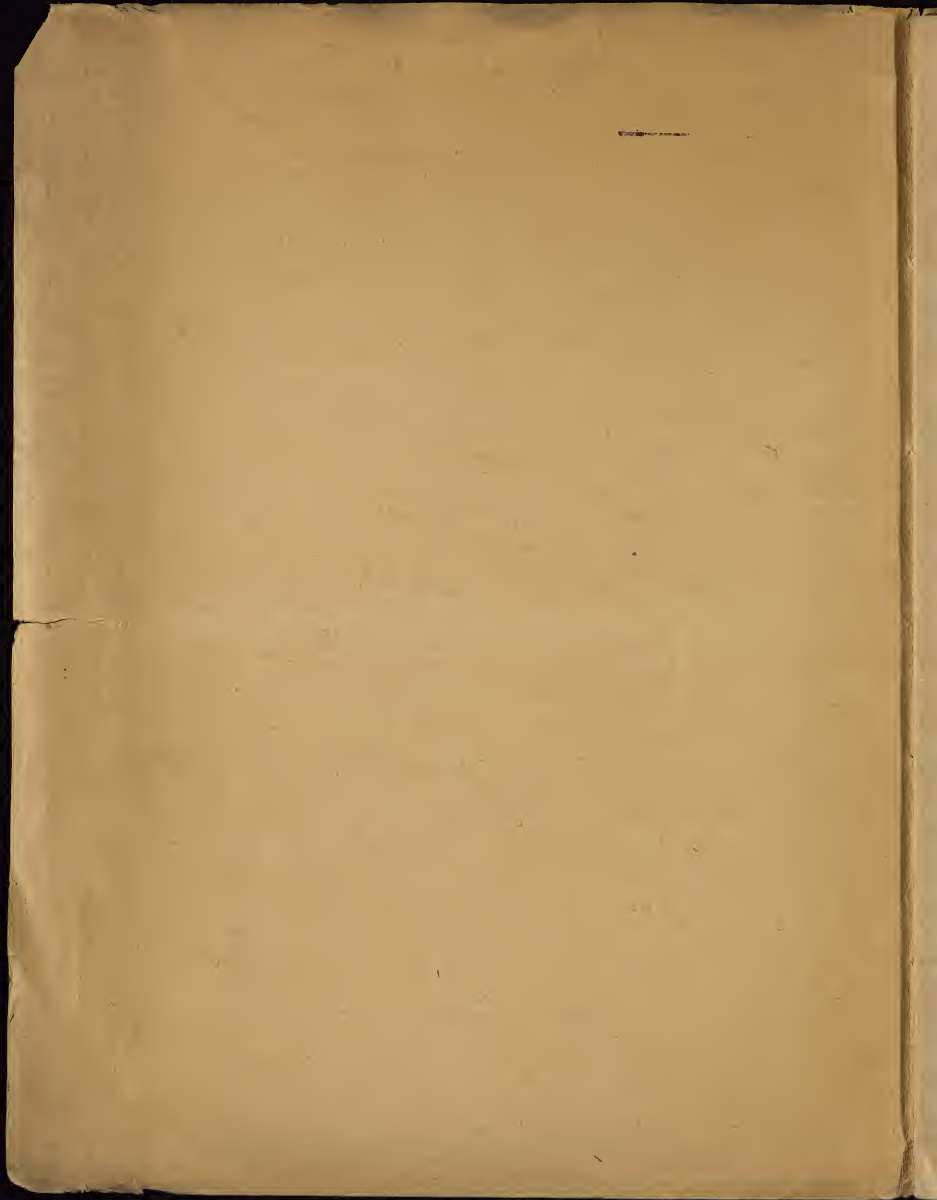
Prix Gobley
1905(2)

Prix Gobley

Prix gobley

1905





Ernest Fourneau



7 Rue de Goff

Etude sur les aminosalvoles.

Aminosalvoles & dérivés à propriétés thérapeutiques
 Ephédrines synthétiques - Contribution à
 l'étude de l'Ephédrine.

Introduction.

La présente mémoire se divise en deux parties.
 La première a pour objet l'étude détaillée d'une
 nouvelle classe d'aminosalvoles & fonction alcoolique
 tertiaire susceptible d'acquiescer une certaine importance
 thérapeutique. Elle comprend en outre quelques
 généralités sur les aminosalvoles, l'exposé de méthodes
 qui permettent de les obtenir, la description d'un
 procédé nouveau et quelques aperçus sur leur
 intérêt physiologique.

La deuxième sera consacrée à la monographie d'un
 médicament utilisé en thérapeutique. Il s'agit de l'éphédrine
 alcoolide naturel retirée de l'Ephédra et de
 cinq isomères synthétiques de ce corps. Aminosalvoles
 rapportant à la formule brute $C^{10}H^{15}N_2O$

I^{re} Partie

En dehors de quelques alcoolides naturels: Ephédrine,
 Dupisine, Choline, Nospine etc. le nombre des
 aminosalvoles connus est relativement restreint.
 Aussi bien dans la série graine que dans la série
 aromatique.

Unon, Ladvocat et leurs élèves ont surtout
 étudié les premiers termes de la série graine.
 et se sont arrêtés à l'aminosalvoles et à
 l'aminosalvoles propandiol. - Le manque d'une
 méthode générale leur permettant d'obtenir

facilement de chlorhydrine bien définie. L'action
de amines sur les chlorhydrines estant jusqu'ici
losgue pour pratique de préparer le amidoalcools,
l'étude de ces derniers s'est devenue possible
que le jour ou la méthode de Grignard a permis
à plusieurs savants de préparer facilement
des chlorhydrines de constitution connue.

Cependant, en conservant la chlorhydrine
avec les dérivés organomagnésien dérivés des
chlorhydrines de type CH^2Cl

R. COH

CH^3

Joseph Kling, Bourneau en faisant agir
le chlorhydrine sur les dérivés organomagnésien
préparés chlorhydrines à fonction alcoolique
primaire du type CH^2Cl

R. CH

CH^2OH

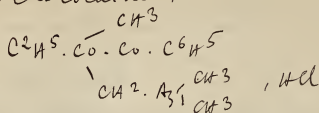
Suite de recherches encore inédites m'ont
conduit à préparer des chlorhydrines à fonction
alcoolique secondaire en faisant agir la
chloropropylène (aussi de mer) sur les
organomagnésien

R. $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{COH}$

Voilà trois classes de corps pouvant comprendre
autant d'isomères qu'il y a d'atomes halogénés
des alcools dont on peut faire dériver 3 dans
d'aminos-alcools à fonction alcoolique respectivement
primaire - secondaire et tertiaire

A partir de aminos-alcools qui presque tous
sont très peu toxiques, peuvent constituer
de supports excellent permettant de préparer
un très grand nombre de dérivés acides
qui m'ont paru très intéressants au point de
vue physiologique.

Pour donner un exemple typique, qu'il me suffise d'indiquer en passant que le chlorhydrate de diméthylamino diméthyl éthyl benzoylecarbinol a depuis lors le nom de Stovaine et qu'il a acquis une importance très grande comme succédané de la cocaïne.



Pour les humiques de la ^{stomac} ~~stomac~~ ^{stomac} partagent
 avec elle la propriété ~~de~~ ^{de} ~~des~~ ^{des} ~~améthérique~~ ^{améthérique} ~~Beauv.~~
 Aussi, dans ce mémoire, je me limiterai à
 parler en ce ~~de~~ ^{de} ~~la~~ ^{la} ~~trigone~~ ^{trigone} ~~la~~ ^{la} ~~améthérique~~ ^{améthérique}
 alors de ce type, répondant ainsi d'une
 façon exacte au sujet propre au concours —
 de même que, dans la série améthérique. Je
 limiterai de côté fin les améthériques non
 iméthériques avec l'Éphidine et le méthyléphérique.

Préparation de amines alcool à fonction alcoolique tertiaire
- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Pour la préparer on peut faire agir sur le
halogénure correspondant une amine grasse ou
l'ammoniaque. diméthyl dans un solvant
approprié
on peut remplacer le halogénure par
le sel de l'Éthylène qui en dérivent par
perte d'acide halogéné

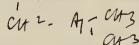
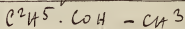
CH²

on peut enfin préparer directement le amino alcool par une méthode toute nouvelle qui évite la préparation des halohydrures, et qui consiste dans la fixation simultanée de l'hydrogène et d'un ester alcoolique sur le groupe CO de amino cétone ou des éthers d'acide aminé.

Le remplacement préalable de l'halogène des acides chlorés par une amine a pour grands avantages d'éviter les réactions secondaires qu'on manifestent dans la préparation des halohydrures. Il évite en outre l'emploi des anticléaves.

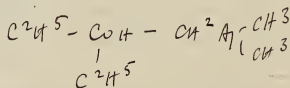
Ainsi on fait agir le diméthylamino action sur le bromure éthylmagnésien on obtient directement

l'éthyl diméthylamino diméthylcétinol



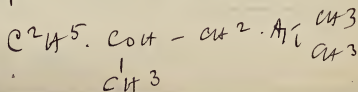
Dans le cas du diméthylamino acétate d'éthyle on obtient directement

diméthylamino méthyl diéthylcétinol

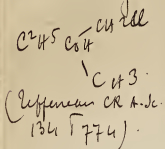


Ces divers procédés s'appliquent sans variantes à tous les corps de la série. Je démontre chacun deux fois pour finir en prenant comme exemple la préparation de diméthylamino diméthylethylcétinol support de la stréptine.

Préparation du diméthylamino diméthylethylcétinol



A. Action de la
diméthylamine
sur le chlorhydrate



Une molécule de chlorhydrate est chauffée au autoclave pendant une journée vers 130° avec un peu plus d'une molécule de diméthylamine donne dans le benzène le produit de la réaction et distille à la pression ordinaire pour donner la diméthylamine gazeuse en excès et une partie du benzène pour essai pour le décolorant de chlorhydrate de diméthylamine.

Le liquide filtré est agité avec de l'acide chlorhydrique étendu qui s'empare de la base la solution acide est lavée plusieurs fois avec du benzène qui entraîne les corps neutres et le chlorhydrate qui n'a pas réagi peut distiller presque complètement dans le vide.

Le résidu est addensé de force, l'ajout de carbonate de soude sec et ~~exposé~~ ^{exposé} à l'ébullition dans le benzène on a l'huile. La solution densifiée en du carbonate de potasse calcinée et évaporée et le résidu fractionné dans le vide on a le premier ordinaire. Les rendements sont de 80% et seraient théoriques si le chlorhydrate est ~~est~~ ^{est} pure. Le bain ordinaire bout à 57° sous 23^{mm} et à 140° à la pression ordinaire.

B.
Action de la
diméthylamine
sur l'oxyde
d'éthylène $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{C} - \text{O}$
 C_4H_3

Une molécule d'oxyde d'éthylène est chauffée au bain d'eau avec un peu plus d'une molécule de diméthylamine donne dans le benzène. Après un jour de chauffage en tube scellé on distille le benzène et on fractionne le résidu qui passe presque tout entier à 140° à la pression ordinaire. Les rendements sont les plus élevés quantitatifs.

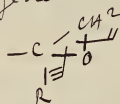
Je voudrais dire ici quelques mots de ce oxyde d'éthylène dont, avec M. Lippmann, j'ai entrepris l'étude.

Le oxyde d'Hydrie ont des corps très intéressants
qu'ils présentent une foule de réactions.

On sait que leur stabilité est plus ou moins
grande suivant que l'oxygène réunit deux
autres radicaux ou deux carbones éloignés l'un
de l'autre. Ceux dont il s'agit ici qui possèdent
par conséquent un carbon le même ont
extrêmement instables.

Certes avec de l'eau et s'y dissolvant peu
à peu le s'chauffant beaucoup et le compr-
ment en glycol. Sous l'influence des agents
les plus divers et s'oxydant en aldehyde et
induits par les acides halogénés ou le bromure
de magnésium et fournissent les aldehydes
primaires.

Comment. Dans ces réactions s'orne
le chain oxygéné :

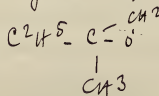


Est-ce dans le sens 1 ou dans le sens 7 ?
Les travaux remarquables d'Henry et de Neef
sur les glycols et le oxyde d'Hydrie ne
permettent pas d'être fixé avec certitude.
Sur ce sujet

Je n'ai pas aussi la question, de savoir
en quel sens l'action des amines sur les
oxydes d'Hydrie et ceux qui concourent
les halogénés acides halogénés.

vous avons, par exemple le chlorhydrate
 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{COH}-\text{CH}_2\text{Cl}$

ont l'oxyde d'Hydrie et

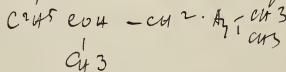


l'autre par l'acide chlorhydrique l'oxyde d'éthyle
peut donner naissance à deux chlorhydriques.
l'une: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Cl}$ - CH_3COH .

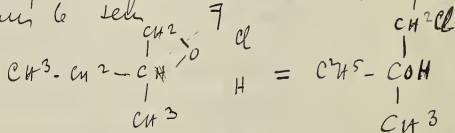
l'autre est le chlorhydrique promoteur régénéré.
Il se fait un mélange de ces deux chlorhydriques
et leur séparation est difficile de les séparer par distillation.
une portionnelle.

Faisons agir la diméthylamine sur le
produit de l'action de l'autre chlorhydrique.

Il y a mélange. nous obtenons deux
aminoalcools qui se séparent difficilement de
séparer par distillation portionnelle qui est
état difficile de séparer le mélange de deux
chlorhydriques. Mais nous verrons plus loin
que les aminoalcools donnent naissance à
un nombre de cristaux cristallins qui peut
être considérable. Et bien, les analyses
de tous les sels de l'aminoalcool provenant
de la chlorhydrique obtenue en faisant
agir l'acide chlorhydrique sur l'oxyde
d'éthyle me permet d'affirmer que cet
aminoalcool est absolument identique
au diméthylamino diméthyléthylcarbinol

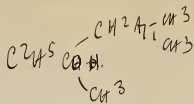


par conséquent que l'autre chlorhydrique
est dans le sens

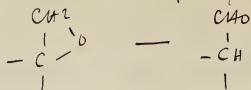


L'autre chlorhydrique se forme également,
donc en quantité très faible.

De même, l'action de la diméthylamine
se fait exactement dans le même sens
on obtient également l'aminoalcool



Ce fait m'est d'autant plus curieux que dans le cas de l'isomérisation de l'oxyde d'éthylène en aldéhyde



L'oxygène quitte le carbone tertiaire avec le plus grande facilité alors que dans les autres cas il paraît tenir d'avantage au carbone tertiaire qu'au carbone tertiaire.

Cette petite divergence ne permet d'admettre une application immédiate de amines alcool en chimie organique et on va plus loin. Propos de l'hydratation à quel point la difficulté est grande entre les autres isomères des amines alcool isomériques : il est impossible de les imposer.

C³ proviendrait
aminoalcools des
organomagnésiens

Le 3^e proviendrait pour préparer l'amine alcool précité et pour l'application de la méthode de Grignard aux amines alcool on donne un atome de magnésium dans une molécule de bromure d'éthyle et un atome d'éthylène. Quant la dissolution est effectuée on y ajoute immédiatement une molécule de formaldéhyde. L'amine alcool obtenue dissout dans l'éthylène. Chaque goutte détermine la production d'un précipité blanc et le chauffage de l'éthylène qui bouillonne tranquillement. On abandonne ensuite le mélange au même pendant 24 heures. Le contenu du ballon est constitué par une partie solide et une partie liquide. On chauffe tout par de la glace.

L

plus vite de l'air chimique tendus qui
donnent facilement la partie solide. On
décante l'Ether. La couche aqueuse
acide s'élève. Laver avec de l'Ether
et concentrer dans le vide et le résidu
travaille par de la boue et contient plusieurs
fois avec de la Benzine ou du chloroforme.
Le résidu on est sûr du du Carbonne de
potassium saliné le dissolvant et
l'essence et la base minérale fractionnée.
Le résidu est - 80%

Propriétés générales des aminealcools

Toutes les bases obtenues par ce méthode possè-
dent des propriétés chimiques & physiques
très voisines. Toutes sont plus solubles dans
l'eau froide que dans l'eau chaude -
les solubles dans l'Ether. le chloroforme - la
benzine.

Ces sels sont pour la plupart diffi-
cilement cristallisables et se tiennent
dans l'eau qui il faut s'adresser à l'on veut
caractériser le aminealcools - du moins
avant les termes en C⁵

Par contre les sels des dérivés arylés
(Ether) sont parfaitement cristallins,
non hygroscopiques et peuvent donner
une même base avec une suite de
sels doubles: chloroplastiques - chloromats
pirates. etc.

Comme on l'obtient avec la
plus grande facilité et grand rendement.
ils peuvent servir non seulement à isoler
de très faibles quantités d'aminealcools
dans un mélange mais encore à distinguer
les bases l'une de l'autre.

Tous les procédés connus peuvent servir à préparer le dérivé acétylé, mais le plus simple consiste à mélanger à froid des solutions béryziques concentrées de Chlorure d'acide et de base.

Si l'on prend ces deux corps en proportions moléculaires, on se trouve évidemment, si les sels sont purs, les rendements sont quantitatifs et par une parcelle d'aminochlorure n'échappe à l'action du chlorure d'acide.

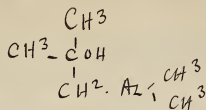
Pour préparer le Stovaine par exemple, on diminue le diméthylamino diméthylethylcations dans le double de son poids de béryzine, on chauffe légèrement et on ajoute à la solution d'un seul coup la quantité stricte, ment calculée de Chlorure de béryzyle. diminue dans un poids de béryzine.

Le mélange reste d'abord limpide et s'échauffe considérablement. La béryzine se vaporise en grande partie et brièvement formé se présente en masse pulvérulente. Il suffit de presser cette masse et de la faire remonter dans l'alcool pour avoir le Stovaine purement pur à 175°.

On prépare de cette façon les éthers, cumamylés, valérylés, homovalérylés, méthylacétylés etc. à l'état de Chlorhydates ou de homohydrates solubles dans l'eau et parfaitement stables.

Je donne ici plus loin les cristallites d'une grande quantité de ces éthers ainsi solubilisés, grâce à la présence d'une fonction aminée, et qui sont très utiles pour les physiologistes en champ. Ils sont qu'on promet d'être fertiles en enseignement.

Diméthylamino diméthyl carbinol

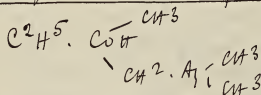


Liquide limpide bouillant à 60° sous 40^{mm}
Chlorhydrate du derm^e benzopyl - peu soluble dans
l'alcool absolu, insoluble dans l'éther - cristallise
de l'alcool méthylique en magnifiques cristaux
contenant une molécule d'alcool de cristallisation
il fond à 202° - très amerthermique.

Chlorhydrate du derm^e cinnamyle - cristallise dans
l'alcool absolu en larges tablettes solubles dans l'éther.
ne fondant à 203°

Chlorhydrate du derm^e isovaléryle - cristallise dans
le benzène en magnifiques feuillets noirs gras
au toucher - très soluble dans l'alcool
et l'éther - fondant mal à 120°

Diméthylamino diméthyl éthyl carbinol



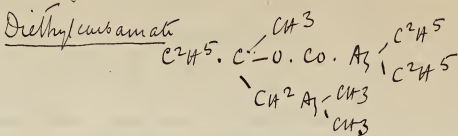
Cette base bout à 57° sous 23^{mm} et à 140° à la
pression ordinaire - c'est un liquide limpide -
insoluble dans l'eau - très soluble dans l'éther
le chlorhydrate du derm^e benzopyl fond à
175° - c'est la storaine

l'opérate du derm^e benzopyl fond à 145°

le chlorhydrate du derm^e cinnamyle fond à
203° et cristallise de l'alcool-éther en magnifiques
petites brillantes - très amers

le chlorhydrate du derm^e isovaléryle fond à
150° - très insoluble - cristallise d'un mélange
d'éther et d'éther en grands feuillets gras
au toucher - la base elle bout à 128° sous 23^{mm}

Le bromhydrate du demi isovaleryl est à 126°
le chlorhydrate du demi bromoisovaleryl à 160° .



Le styrène obtenu en chauffant mélanges
égaux d'aminobenzène et d'acétylène se laisse
diéthylcarbamique Cl Co-AZ $\begin{matrix} \text{C}_{245} \\ \text{C}_{245} \end{matrix}$

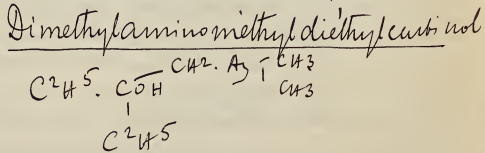
pendant une journée au bain marie - Le mélange
gélifie au cours de l'éther et traite par des
Carbones de terre qui mènent à l'éther
le Carbanate qui n'est traité avec de l'éther
le Carbanate tout d'un coup de composition a
137°, vers 41^{me}

Le chlorhydrate fond à 144° , en se décomposant.
Le sel donne peu notablement l'eau cristalline.
L'acide étendu en longues aiguilles rouge
orange fondant à 90° .

Le bromhydrate qui fournit des sels
hypnotiques très nettes - en solution de chloro-
forme en belles aiguilles fondant à 137.138°

Le bromure de diéthylarsyle
 cristallin se l'autre pour le ajouté pendant
 à 168°.

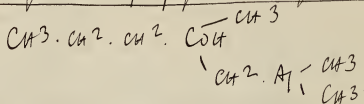
Le chlorhydrate de dérivé bromo d'ethylacetyl
fond à 160°. fines aiguilles solubles dans l'éther
bouillonnant. peu dans l'eau froide.



7

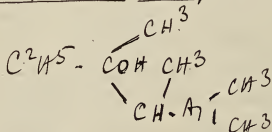
Bont à 76. 79° sous 23^{mm} très soluble
dans l'eau. Les sels sont difficilement
cristallisables.
le chlorhydrate du dérivé benzoylé
fms à 139° - belle paillette difficilement soluble
dans l'alcool absolu - très anesthésique.

Diméthylamino propyl diméthyl carbond



(nommé le précédent)
Bont à 78° sous 28^{mm}
Chlorhydrate du dérivé benzoylé. Cristallise
de l'éther en belle aiguille très fine, très
soluble dans l'alcool et dans l'acétone -
fondant à 146°.

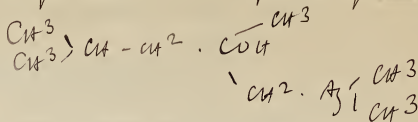
Diméthylamino diéthyl méthyl carbond



(nommé des deux précédents)
Bont à 80° sous 50^{mm}
le chlorhydrate du dérivé benzoylé
peu soluble dans l'acétone - cristallise
en paillette paillette fondant à
175° sans décomposition.

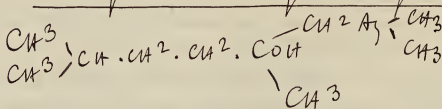
Note. Les deux derniers bases sont isomériques - le chlorhydrate
dont elle dérivent sont toujours obtenus aux impuretés cristallines
semblablement au même point. Les bases également. Il
serait par conséquent difficile de distinguer l'examen
des autres par ce caractère mais on voit que les sels de
l'éther benzoylé sont cristallinement différents.

Diméthylamino diméthyl isobutyl carbinol



Liquide brillant à 82° sous 34^{mm}
 Le chlorhydrate du dérivé benzoylé
 cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther
 en fines aiguilles fondant à 134°

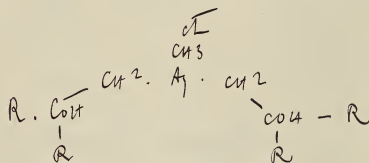
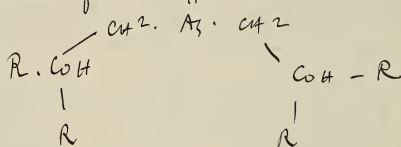
Diméthylamino diméthyl iso amyl carbinol



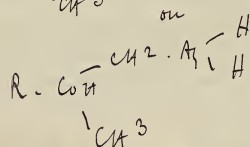
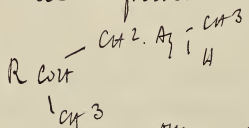
Liquide brillant à 98.99° sous 24^{mm} à
 odeur forte - peu soluble dans l'eau.
 Le chlorhydrate fond à 142° (c'est le
 seul sel dit que j'ai pu obtenir dans le
 sein gras - les autres sont bas
 homologues inférieurs ou supérieurs)
 Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise
 d'un mélange d'alcool et d'éther en longues
 aiguilles soyeuses peu solubles dans l'acétone
 et fondant à 138°. Ce sel est beaucoup
 plus amer que les précédents - plus visqueux
 et très anesthésique.
 Le chlorhydrate fond à 178°
 Le chlorhydrate du dérivé cinnamyle
 cristallise d'un mélange d'acétone et d'éther
 en fines aiguilles fondant à 104°

Toutes les bases que je viens de décrire ont pour caractère commun d'être des bases tertiaires. Seul l'hydrogène de l'oxyde alcoolique est remplacé par un reste alkyle. Elles ne peuvent par conséquent donner naissance qu'à un éther monovalent qui conserve cependant des propriétés suffisamment basiques pour lui permettre de former des sels cristallins avec les acides forts.

Coupin a fait agir sur les halogénures ou sur les oxydes d'alkyle, non plus une base tertiaire mais l'ammoniaque ou la méthylamine. On obtient à côté d'amino alcool, à fonction aminée secondaire ou tertiaire de la forme



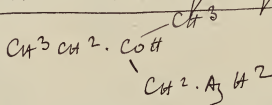
des aminoalcools à fonction primaire ou secondaire de la forme



Cette série de bases. Les derniers traités par
 le chlorure d'acide en employant la méthode
 Schotten & Baumann donnent des dérivés
 diacylés en même temps éthers & amides
 j'ai préparé un grand nombre de ces corps
 qui ont pour point de vue physiologique ne
 m'inquiètent pas non plus d'intérêt mais
 je m'occupe d'eux. D'un dérivé de ces bases pour
 ne pas charger inutilement ce mémoire
 et j'obtiens très facilement ces
 remplacements - dans la préparation des
 bases de ces dérivés le diéthylamine
 par l'ammoniaque et le monométhyl
 amine.

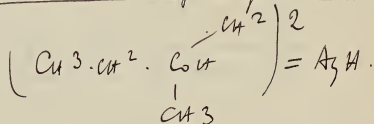
La distillation fractionnée dans
 le vide permet de séparer les divers
 produits de la réaction.

Amino diméthyléthylcarbinol



et

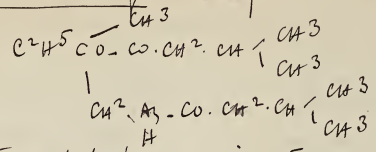
Amino bis diméthyléthylcarbinol



Le premier de ces bases est liquide. beaucoup
 plus épaisse que le base tertiaire correspondante
 (obtenue avec le diméthylamine) - elle est peu soluble
 dans l'éther et bout à 75.80° sous 30 mm.

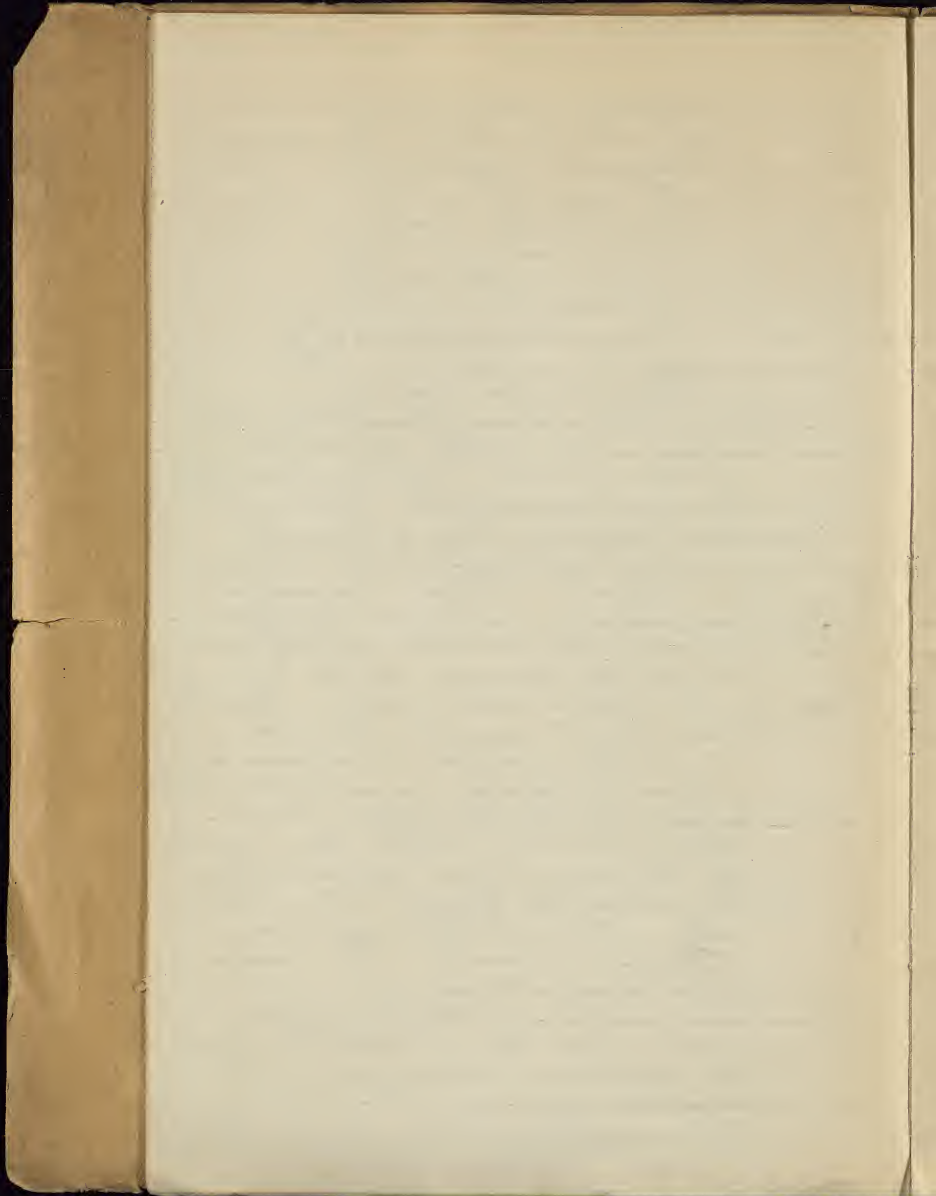
Son chlorhydrate est hygroscopique
 cristallin de l'acétone en belles paillettes
 fondant à 85°.

le deuxième (Rendement $\approx \frac{1}{3}$ de la premier)
boute 145° sous 30 mill. sur chlorhydrate
non hygroscopique - peu soluble dans l'alcool.
crystal blanc. fond a 144°
Le dérivé dibromé de la premier base



Je obtiens de la façon suivante
100 gr de base est introduite dans
un flacon a large ouverture avec une petite
quantité de soude a 40°. On laisse tomber
peu à peu dans le mélange constamment
agité, on refroidit 150 gr de Chlorure de
Calcium et 1300 gr de soude a 40°.
Une huile se sépare. qui meschant
au chloroforme. La solution chloroformique
est lavée avec de l'acide chlorhydrique
étendu puis avec une solution de
Carbonate de soude enfin. de sulfate
de soude. Le chloroforme évaporé abaisse le
dérivé dibromé qui est distillé dans
le vide - Il bout sans décomposition
a 190° sous 32" et ne laisse rien a cristalliser.
Le manœuvre solide et durcit dans
les pen d'éther et précipité par de l'éther de
petrole. Belle paillette grasse au
toucher fondant a 510° insoluble
dans le acide sulfurique.

Le dérivé dibromé dibromé se prépare de
la même façon en remplaçant le chlorure
de calcium par le chlorure de bromure
et installe parfaitement de l'éther de petrole
liquide en belle et fines aiguilles. et fond
a 74°



II^e - Partu

Aminosalvols de la série aromatique ephedrine

Parmi le nombreux aminosalvols que j'ai préparé dans la série aromatique le Phényl. aminopropans ont un intérêt particulier par suite de leur ressemblance de l'ephedrine et de la pseudoephedrine.

Je possède actuellement cinq aminosalvols synthétiques répondant à la formule $C^{10}H^{15}NO$ qui est celle de l'ephedrine et pour permettre de comparer ces bases synthétiques avec la base naturelle ephedrine et pseudoephedrine je rappellerai les travaux qui ont été exécutés sur ces alcaloïdes de l'ephedrine.

Ephedrine. — Nagai la retire en 1888 de l'ephedra vulgaris. C'est une base cristalline fondant à 30° . Oxidée elle donne de l'acide benzoïque, de la monométhylamine et de l'acide oxalique. Chauffée pendant 3 heures avec de l'acide chlorhydrique elle se transforme en isophradine fondant à 114° . (Nagai chim. pharm. 1890. p. 441)

Merck reprie les travaux de Nagai et déterminé quelques uns des sel de l'ephedrine

L'ephedrine base = 225°

de chlorhydrate fond. = $214-215^{\circ}$

de chlorplatinate. 13 mls d'eau fond. = $183-184^{\circ}$

de chloraurate fond. = $128-131^{\circ}$. Il se décompose

lorsqu'on fait bouillir les solutions.

L'isophradine de méthyle donne l'iodure de diméthyle ephedrine ammoniac $C^{10}H^{14}NO(CH_3)CH_3I$

le chlorure correspondant se combine avec le
chlorure de mercure avec formation d'un sel
soluble $C^{10}H^{14}AsO(Cu^3)Cu^3Cl \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$
le chloroplatinate fond à 248°
le chloroaurate fond à 190°

Chauffé à reflux, le chloroaurate d'ephédrine
se décompose. Il se fait de l'aldéhyde
benzoïque, de l'acide benzoïque et de
le diméthylamine (Berckshausen 1893)
Travaux de Miller (Arch. der Pharmacie)
1902. p. 481)

L'ephédrine pure fond à 40°

le chloroplatinate à 186°

L'anhydride acétique donne un diéther
monoacétyle fondant à $175-176^\circ$, le
chloroplatinate fond à 185°

En présence d'acétate de soude anhydre
l'anhydride acétique fournit un
diéther acétyle dont le chloroplatinate
fond à 202°

Probablement le reste acétyle se fixe
dans sur l'oxygène, tandis que l'oxygène
le chlorure de Benzoyl agit lui-même,
sur les deux fonctions. Le dérivé
dibenzoylé fond à $115-116^\circ$

Action de l'acide de méthyle. Il se
fait surtout de l'acide de diméthylephédrine
ammonium déjà décrit par Merck
et fondant à 120.3°

Dans les mêmes conditions le chlorure
l'oxydant de méthylephédrine qu'on
travaille par l'oxyde d'argent pour
mettre le base en liberté

le méthylephédrine fond à 59.52°
le platinate de Hg soluble dans l'eau
et fond à 159.16°

le chloroaurate fond à 121.123°

L'application de la méthode d'Hofmann
à l'acide quaternaire fournit de la triméthyl
amine et un alcool isomérique de
l'alcool cinnamique.

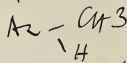
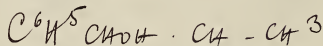
Pseudoéphedrine. — $C^{10}H^{15}NO$.
retrouvée par Lavenberg puis par Miller
de l'éphedra vulgaire (Berscht 32.
P 1823) Elle fond à 114° et possède
une odeur faible mais agréable.

Le chlorure distille fond à 175°
le plus part de ces doubles sont huileux.
L'oxydation fond à 155° le homologue
à 175° le nitrate à 80.82°

L'oxydation par le permanganate ne
donne que de l'acide benzoïque.

L'acide chlorhydrique concentré
dissout le pseudoéphedrine à
 180° et le fait de la méthylamine
et une huile qui oxydée fournit de
l'acide benzoïque.

Le dinitro dibenzoyl fond à 119.120°
Lavenberg attribue à la pseudoéphedrine
la formule



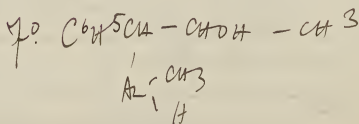
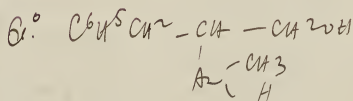
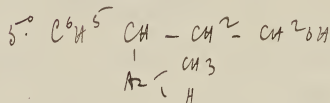
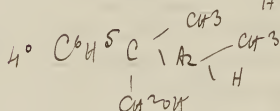
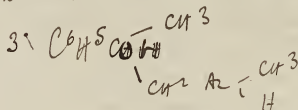
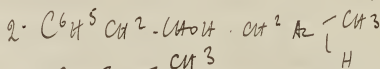
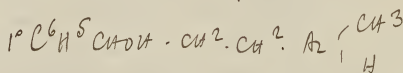
Isopéphedrine. — En chauffant l'éphedrine
avec de l'acide chlorhydrique vague avant
transformer cette base en isopéphedrine.
Haecker (Ann. de Pharmacie 1901.
P. 242. 380) chez du Sup. Schmidt veut
démontrer que l'isopéphedrine
est identique à la pseudoéphedrine
de Lavenberg et Miller.

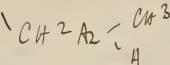
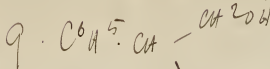
Il donne - a sujet de nouvelles indications
sur la pseudoephedrine

Temps de rotation = +49.83
Temps de rotation du chlorure = 62.05
le chlorure fond a 125-126°

Ephedrines Synthétiques

Il est à noter que dans l'ephedrine et la pseudoephedrine la fonction amine est secondaire
on peut imaginer un grand nombre d'isomères
en $C^{10}H^{15}AzO$



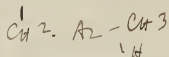


Sans compter ceux ou l'azote ou l'oxygène
seraient sur le même carbone ; produits de
condensation d'une aldehyde ou d'une cétone
avec la méthylamine

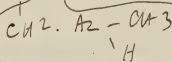
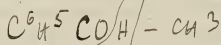
L'étude de ces isomères par les
Connaissances. Tous seraient les instruments
Elle permettrait d'abord d'identifier le
pseudéphédrine et l'éphédrine pour elle
fournirait de précieux renseignements
sur l'influence de groupements sur les
propriétés chimiques & physiques de corps
et surtout sur leurs propriétés physiologi-
ques.

Bien entendu, elle devrait compléter
par l'étude du déroulement des réactions
obtenus en leur isomères actifs
de neuf isomères possibles j'en ai obtenu
cinq. Trois différents isomères de l'éphédrine
ne sont de la pseudéphédrine car ils ont
propriétés alliables. Le 4^e est cristallin mais
le cinquième a des propriétés tellement
similaires de celle de la pseudéphédrine qu'il
ne serait pas impossible qu'il fut
l'isomère inactif de ce corps. Jusqu'ici
je n'ai pas réussi à le séparer.
Ainsi d'abord et chose de valeur de ces
isomères de l'éphédrine - je dirais que si on
leur applique la méthode d'Hofmann on les

Seinde toujours en triméthylamine et en
un alcool non saturé a obtenu d'alcool cinnamique
l'oxydation par le réactif de Beckmann
Cet alcool par un oxydant doux fournit
dans tous les cas de l'acide benzoïque
quelque soit le plan de l'oxydation par
rapport au moyen benzoïque. Il se
fait parfois de quantités notables d'acide
phénol. principalement avec le
méthylamine diméthylphénylcarbinol



Ce qui prouve que l'oxydation atteint
d'abord le groupement azote à moins qu'il
n'y ait d'abord simple départ de
diméthylamine



Merde avait déjà observé qu'en chauffant le
sel d'az de l'éphedrine il se faisait de
la diméthylamine.

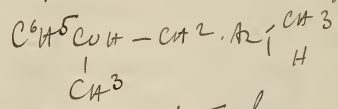
Quoiqu'il en soit, l'oxydation ne peut
donner aucun renseignement quant à la
constitution de l'éphedrine et de la
pseudoéphedrine naturelle, puisque dans
les deux cas il se fait surtout de l'acide
benzoïque. La formule proposée par Lasebny
appuyée surtout sur le fait de la production
d'acide benzoïque par oxydation n'est
pas justifiée.

Description des Ephédrines synthétiques

I. Ephédrine & méthylephédrine dérivés de la chlorhydrine
$$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_5\text{COH} - \text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

A. Action de la méthylamine.

Méthylaminos diméthylphényl carbonat



Cette base se forme en chauffant la chlorhydrine ou l'éphédrine du méthylphénylphène (Bayer & Co. 1904. I p 774) avec la monométhylamine.

- Chlorhydrine 85 gr
- Monométhylamine 60 gr
- Alcool absolu 250 gr
- Peuzeine 250 gr

Chauffer en autoclave pendant 10 heures à 130°. Verser le contenu de l'autoclave de chlorhydrate de méthylamine et évaporer la solution presque complètement. Le résidu de base pur l'acide chlorhydrique au cinquième qui donne les cristaux blancs. La solution acide de base pure la peuzeine qui enlève les corps neutres et la chlorhydrate qui va par les cristaux de carbonate de soude. La base se sépare, on l'enlève avec de l'éther.

Après avoir déniché la solution éthérée on du carbonate de potassium, se sépare et on évapore l'éther - on fractionne le résidu dans le vide.

On obtient 50 à 60 gr de base bouillante à
137° sous 33 mill

C'est un liquide de consistance
syrupueuse à odeur faible et poissée. insoluble
ne cristallisant pas. même si on le
maintient plusieurs jours dans un mélange
refrigérant. Il est peu soluble dans
l'eau froide et complètement insoluble
dans l'eau bouillante.

Chlorhydrique. S'obtient en mélangeant de
solution étendue de base ességar
Chlorhydrique. Il est très soluble dans l'alcool
absolu et se précipite de sa solution dans le
liquide par l'éther anhydre en fines
paillettes brillantes. peu soluble dans
l'éther formant à 153°

Chloroplatique. Très soluble dans l'eau. peu
soluble dans l'alcool absolu. S'en sépare
cristallin en magnifiques tablettes. 6
grammes fondant à 153°

Chloroaurique s'obtient en magnifiques cristaux
prismatiques groupés si on additionne goutte
à goutte la solution du chlorhydrique avec
une solution concentrée de chlorure d'or.
Il cristallise des solutions bouillantes en
aiguilles prismatiques fondant à 148° et
se dissolvant
l'acétate cristallin si un mélange d'alcool
absolu et d'éther en fines paillettes fondant
à 158°

Le dérivé dibenzoylé se prépare par
la méthode Schotten & Baumann. Il est
peu soluble dans l'éther de pétrole et se
sépare de sa solution dans le liquide chaud
~~concentré~~ en magnifiques prismes brillants
fondant à 122°

L'oxydation de la base par le réactif de Beckmann donne surtout de l'acide benzoïque et de l'acétophénone. Cette dernière a été caractérisée par le phénylhydrazine. paillettes brillantes fondant à 96°. par l'hydrazide fondant à 119-120° par l'oxime fondant à 58-59°.

B. Action de la diméthylamine -

Diméthylaminodiméthylphényl
 $C_6H_5 \cdot COH - CH_2 \cdot Ar$ ^{CH_3 CH_3} Carbinol
La base bout à 130-131° sous 35 mm CH_3 . Elle est sans odeur dans l'eau froide. un autre dans l'eau chaude.

Chlorhydrate fond à 156-158°
Chlorure fond à 112-114° et se décompose à 156°.

Iso-méthylate fond à 157°
Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise et l'alcool absolu en magnifiques cristaux tabulaires fondant à 204-205°
Le chlorhydrate du dérivé valérylé cristallise de l'éther en belles aiguilles fondant à 180°.

II. Ephédrine et méthylephédrine dérivés de l'iod.
alhydrine $C_6H_5 \cdot COOH - CH_2 \cdot CH_3$

A. Action de la méthylamine. Méthylaminophényléthyl
 $C_6H_5 \cdot COOH \cdot CH_2 \cdot CH_3$ ^{CH_3} Carbinol
 $Ar - CH_3$
 H

Le phénylpropylène traité par l'iodure d'oxyde de mercure en présence d'éther aqueux donne une iodhydrine dans

laquelle l'oxygène porte sur le carbone de la
chaîne éthylénique le plus éloigné des noyaux
benzéniques. (Biffenau Zeits. 1902. 477
1902 I. 1505. - Bull. m. Ch. 2^e série t. XXV
p. 276).

La préparation des isothydriens par action
de l'acide hypobroméux n'a pas encore été
effectuée. Il est difficile d'isoler ces corps à
l'état de pureté. mais pour la préparation
des aminosalicoles correspondants, cela
n'a aucune importance. on peut même
dire que dans bien des cas, la formation d'un
aminosalicool bien défini. dépendant de
ses caractères et de sa
meilleure preuve que l'on puisse trouver de
le présence effective d'une isothydrienne dans le
produit de l'action de l'acide hypobroméux
sur le catène non saturé.

20 gr d'isothydrienne brute du principe
pyrénol ont été traités de 70 gr d'une
solution alcoolique de mono-méthylamine
à 30%. La réaction est abandonnée
celle même pendant cinq jours à la
température ordinaire. Le baryte est extraite
comme d'habitude et distillée dans le
vide. on obtient 9 gr de produit
bouillant à 155-156. sous 3 mm. les
impuretés.

Vraité peu son poids d'éther de pétrole
le baryte et diminue mais ne l'aide pas à
se séparer en magnifiques cristaux
prismatiques brillants incolores fondant à
50°. a leur fait nos agents rappellent
absolument celle de la pseudopipérine.
Elle est très soluble dans l'éther et dans
l'alcool.

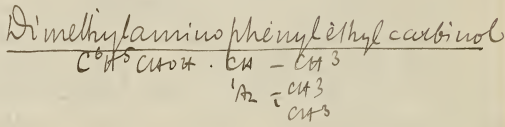
Me donne environ 100 p. 100 d'eau en

S'effaissant (preuve de la formation d'un hydrate)
 Elle est peu soluble dans l'eau froide - insoluble
 dans l'eau bouillante -

Chlorhydrate cristallin se dissout dans
 l'alcool absolu en magnifiques paillettes
 brillantes non hygroscopiques fondant -
 178°

Le chlorhydrate cristallin se dissout dans
 le dérivé dibenzoylé cristallin de l'huile de
 pétrole en paillettes volumineuses
 réfringentes fondant à 92°

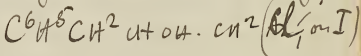
B. Action de la diméthylamine



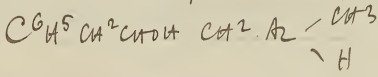
Cette base bout à 151. 152° sous 31^{mm} Elle cristallise
 comme le précédent lorsqu'on la dissout dans
 un poids d'éther de pétrole. Magnifiques
 aiguilles prismatiques fondant à 170°
Chlorhydrate fond à 180°

Precipité à 80°
 Le chlorhydrate du dérivé benzoylé en
 beaux prismes volumineux fond à 108°
 Le monométhylate fond à 225°

III. Dérivés de la chlorhydrine ou de la iodhydrine de l'allylphène



A. Action de la méthylamine



L'allyphène traité par l'acide hypophosphoreux à l'état naissant donne une iodhydrique dans laquelle conformément à ce qui se passe pour le méthyléthylphène et le phénylpropylène l'iode se fixe sur le carbone le plus éloigné du noyau benzénique.
(Coffeneau. Krastinsky. Markownikoff.)

L'aminos alcool correspondant à l'iodhydrique de l'allyphène bout à 148° pour 22^{mm} et à 184° sous 46^{mm} . Il est très épais et probablement cristallisable mais je n'ai pas pu l'amener à l'état solide.

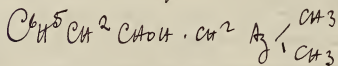
Les sels eux même sont difficiles à obtenir cristallins.

L'iodométhylate se précipite le plus longtemps après de l'éther à sa solution alcoolique mélangée avec un peu d'éther acétique le sursaturer obtenus se dissout dans le benzène mais lorsqu'on le fait cristalliser on obtient une masse cristalline.

Cristallise dans l'éther acétique et fond à 148° .

B. Action de la diméthylamine

Diméthylamino méthylbenzylcarbinol

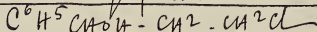


Base liquide - peu facile à bruler - 143° pour 22^{mm}

Chloraurate fond à 122°

Le dérivé monobenzoylé est liquide. Son chlorhydrate cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en grandes paillettes blanches très solubles dans l'alcool. fondant à 165° .

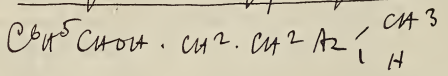
IV. Ephedrine. Méthylephedrine. dérivés de la chlorhydrique



Cette chlorhydrate inconnue jusqu'ici. est un
de termes d'une nouvelle série obtenue par
not. Elle derive de l'acide chlorhydrate
Le propylchlorhydrate ou acide chlorhydrate
(apropoxy - dans Bull. soc. chim. 36, p. 23)
Réagit avec facilité pour les dérivés organo
magnésiens pour donner avec d'excellents
rendements des alcools chlorés à fonction
alcoolique secondaire - Avec le bromure
de thénymagnésien. par exemple - on obtient
la chlorhydrate $C_6H_5CH_2OH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl$
qui bout à 142° sous 20 mm

A. Action de la Monométhylamine

Méthylaminoéthylphénylcarbinol



Liquide visqueux brillant à 170° sous 31 mm.
Densité dans un poids d'éther de pétrole
Cet éther se dissout complètement mais
elle ne tarde pas à se séparer à l'état
cristallin en beaux prismes brillants
qui deviennent fins et opaques
lorsqu'on le chauffe dans le vide.
Bientôt des cristaux se forment à 70°
Chlorhydrate. fins paillettes non
hygroscopiques peu solubles dans l'éther
fondant à 130°
Diméthylaminoéthylphénylcarbinol cristallise d'un mélange
d'alcool et d'éther en longues aiguilles
fondant à 118°
Chlorammonia. - Très soluble dans l'eau
fond à $103-110^\circ$ et se décompose beaucoup
plus haut.

B. Action de la Diméthylamine

Diméthylaminoethylphénylcarbinol
 La base brnt à 132 mm 64°
 Si on le mélange à un poids d'eau se sépare - elle
 le donne inégalement - puis se repare
 en magnifiques cristaux tabulaires fondant
 à 156°

Chloroplatinate très soluble dans l'eau.
 Insoluble dans l'alcool absolu. fond à 130°
 en se décomposant

Chlorhydrate cristallin de l'alcool absolu
 en petites brillantes fondant à 123°

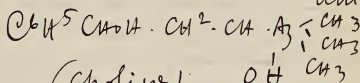
Chlorosulfate cristallin en longues aiguilles
 peu soluble dans l'eau froide. assez soluble
 dans l'eau bouillante fondant à 120°
 et se décomposant à 160°

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallin
 d'un mélange d'acétone & d'éther en fines aiguilles
 soyeuses groupées en bouffettes fondant
 167° très soluble dans l'acétone & l'alcool

Le chlorhydrate du dérivé cinnamyle
 en aiguilles soyeuses (alcool + éther) fond à
 178°

C. Action de la triméthylamine

hydroxyde de triméthyléthylphénylcarbinol
 ammoniac



(Choline) OH CH₃
 Une molécule de chlorhydrate et chauffée
 avec une molécule de triméthylamine en
 solution benzénique pendant 5 heures
 à 125°

On obtient le chlorhydrate de la base
 quaternaire qui se sépare en grande
 quantité et on le lave à la benzène
 Il cristallise de l'alcool absolu en
 beaux prismes cristaux orthorhombiques

fondant à 210° en se décomposant
 les per soluble dans l'eau. avec soluble sans
 alcool fondant à 151° et se décomposant
 à 181°

Sel de platine. les per soluble dans l'alcool
 mais les soluble dans l'eau. Telles
 appareils de cristallisation en paillettes se décomposent
 probable à 230° sans fondre.

La choline elle même s'obtient en
 traitant le chlorhydrate par la quantité
 calculée d'oxyde d'argent. Chauffé
 dans le vide elle se décompose en
 donnant de la triméthylamine et
 un alcool isomérique avec l'alcool
 cumannique. distillant vers 101.102
 sous 21 mm

V. Ephedrine et méthylephedrine dérivés de la
chlorhydrine $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH}$

L'action de l'éphedrine sur les sels
 magnésiens a été essayée pour la première
 fois par Jotzitch en 1902 (Zool. bot. Phys. u.
 Ch. Russ. 1902. tome 34 P. 96. 98)

Jotzitch indique qu'en faisant
 agir l'éphedrine sur le bromure de
~~l'éthyl~~ magnésium il se forme un alcool
 chloré $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$

boillant à 87.88° sous 9 mm

Les recherches ultérieures de Kling
 (Bull. de chimie T 31. P. 14) n'ont pas
 confirmé l'expérience de Jotzitch
 Kling n'a pu isoler du produit de la
 réaction que de la bromochlorhydrine
 de la glycérine qui se forme par suite

D'une réaction secondaire du bromure de magnésium sur l'épiclorhydrine. Kling attribue le difficile des résultats obtenus par lui & par Jotzich à ce fait que le dernier chauffe le produit de la réaction de l'épiclorhydrine sur le bromure d'éthylmagnésien.

J'ai essayé à plusieurs reprises de refaire l'alcool chloré de Jotzich mais je n'ai jamais pu y parvenir même en chauffant des heures et des journées en présence d'éther. Toujours il se fait de la bromochlorhydrine & le glycérol avec des rendements de 90% qui excluent le possible de la formation d'alcool chloré.

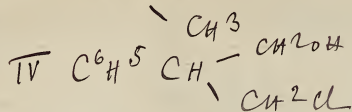
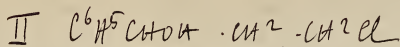
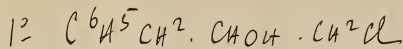
Tout que la réaction ait lieu dans le sens indiqué par Jotzich et faut chauffer en présence de brome à 100° après avoir chassé l'éther complètement (Expériences inédites, Fourneau).

Dans le sens aromatique au contraire la réaction est normale même en présence d'éther et l'on obtient avec des rendements suffisants une chlorhydrine $C_9H_{10}OCl$.

Quelle formule faut-il attribuer à la chlorhydrine ?

C'est-à-dire que nous allons constater l'importance et la nouveauté de l'action des amines secondaires pour caractériser les chlorhydrines.

L'épiclorhydrine peut en effet donner naissance à la chlorhydrine avec le Bromure de l'éthylmagnésien.

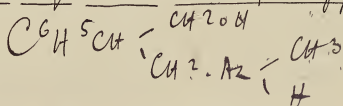


Il me paraît presque impossible de caractériser les chlorhydrines par la température à laquelle elles distillent mais les densités cristallines des amicaux alcool ont des caractères suffisamment nets pour qu'il soit possible de les distinguer les uns des autres et par suite de distinguer les chlorhydrines dont ils dérivent.

Des formules I. II. III. IV. la dernière est seule possible pour la chlorhydrine qui nous occupe. L'éphedrine qu'elle donne est essentiellement différente de toute celle que j'ai décrites jusqu'ici et parmi ces dernières figurent celles qui correspondent à I. II. III. La formule III est donc seule possible.

A. Action de la monométhylamine.

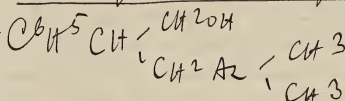
Méthylaminométhylbenzylcarbinol



Liquide brillant. 145° sur 24^{mm} . Incolore
 Anhyfluide. inmiscible. soluble dans
 une assez grande quantité d'eau froide.
 miscible dans l'eau bouillante.
 In solution sulfurique, elle réduit le
 permanganate mais la réduction n'est pas
 instantanée.

B - Action de la diméthylamine

Diméthylamine méthylbenzyle carbonol



Liquide incolore brillant. 136° sur
 U₁₀₀ à 153° sur 42^{mm}
Chlorhydrate hypoglycémique. fondant.
 233° .

Chloroaurate. faiblement décomposable
 sur à $126-127^{\circ}$.

Dichlorométhylate. enroule les tubes lumineux
 fondant à 148° .

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé
 cristallise dans le mélange d'alcool et d'éther
 en magnifiques prismes brillants fondant
 à 175° .

Le tableau comparatif suivant permettra de se rendre compte immédiatement des différences que présentent les isomères décrits au point de vue de propriétés physiques.

C'est ainsi qu'il est évident de différences les chlorhydrins - les roshydrins - les alcools - les carbures isomériques par l'examen de leurs propriétés physiques - grâce au nombre considérable de isomères définies. cristallisés, et fondus - il est même de caractères de ces derniers et par suite les halohydrins correspondants

T. S. V. P



BASE	Fusion	Ebullition	Chlorhydrate (fusion)	Chl.-sulfate (fusion)	Chl.-plat. (fusion)	Isométh. (fusion)	Benzoyl (fusion)	Benzoyl Chlorf. (fusion)	Acétyle (fusion)	Oxalate (fusion)
Ephédrine naturelle.....	30-40	225	214.215	198.131	183-186		116°			
Pseudoéphédrine naturelle.	115-116		176°	123.126			119-120°			
I. Méthylamino-diméthylphényl-carbinol.....	liquide	157°/33mm	153°	Incrist.	soluble		123°			158°
III. Méthylamino-méthyl-éthyl-phényl-carbinol....	60°	156°/31mm	178°	Incrist.	soluble		92°			
V. Méthylamino-méthylbenzyl-carbinol.....	liquide	151°/30mm	siropeux	Incrist.	soluble		32-43			
VII. Méthylamino-méthylbenzyl-carbinol primaire.....	liquide	145°/24mm	"	"	"		"			
Méthyléphédrine naturelle..	50-62			121.123	155-160	203°				
II. Diméthylamino-diméthylphényl-carbinol.....	liquide	135°/22mm	160°	"	"	157°		203.6		
IV. Diméthylamino-méthylphényl-éthylcarbinol.....	47°	151°/2/35	222°	"	"	225°		108°		
VI. Diméthylamino-méthylbenzyl-carbinol.....	liquide	143°/22mm	siropeux	122	"	148°		163°		
VIII. Diméthylamino-méthylbenzyl-carbinol primaire.	liquide	153°/42mm	288°	126	"	148°		175°		

<i>IX. Diméthylamino-éthylphénylcarbinol</i>	70°	170°/36	130°	103.110		118°				
<i>Diméthylamino-éthylphénylcarbinol</i>	60°		128°	120°	130°			167°		



